



PCT/CH 00/00384

1 / 048229

REC'D 18 JUL 2000

WIPO PCT

SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT  
CONFÉDÉRATION SUISSE  
CONFEDERAZIONE SVIZZERA

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

**Bescheinigung**

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

CH 00/00384

**Attestation**

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

4

**Attestazione**

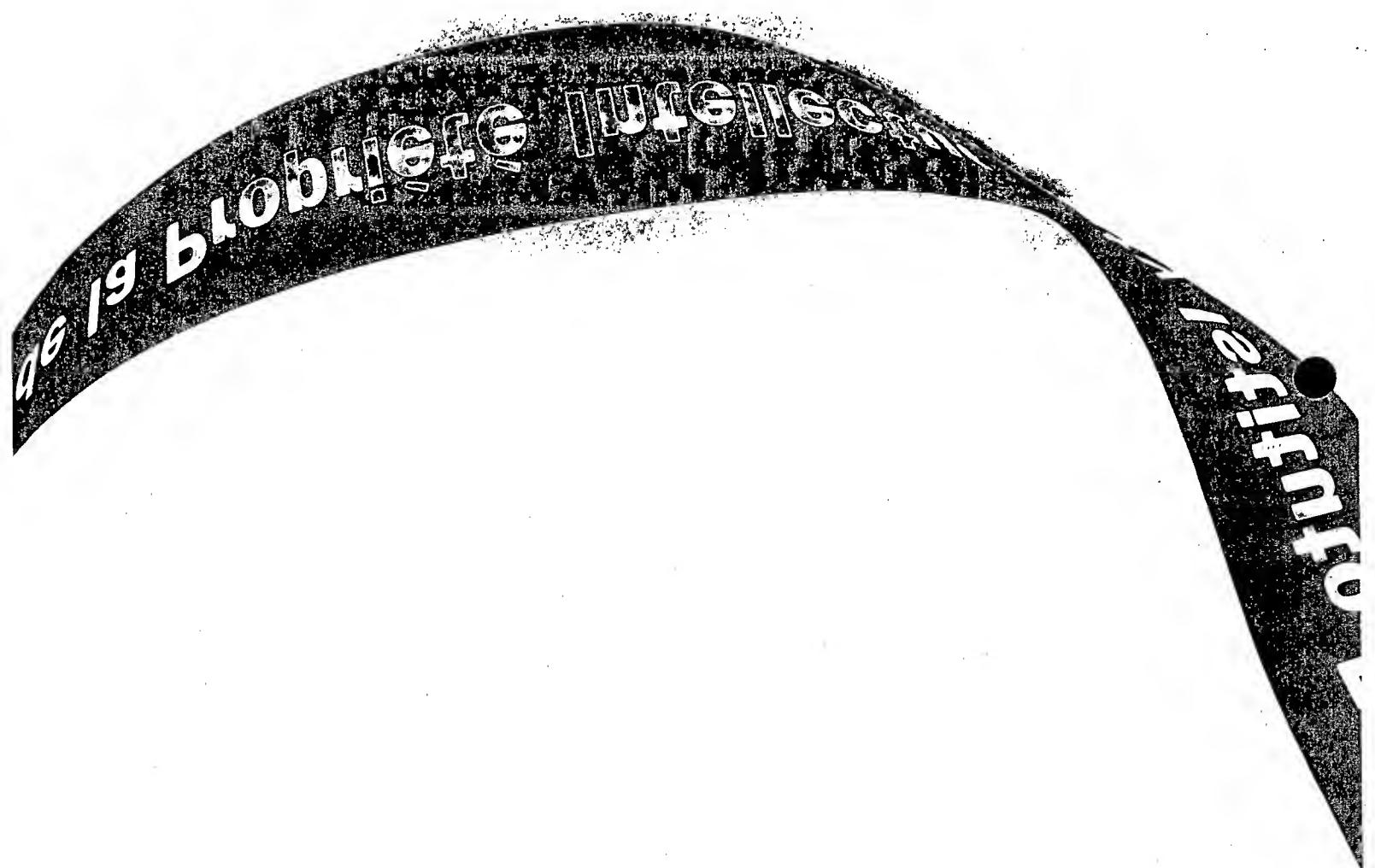
Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, - 3. Juli 2000

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum  
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle  
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentverfahren  
Administration des brevets  
Amministrazione dei brevetti

Rolf Hofstetter



**Patentgesuch Nr. 2000 0044/00**

**HINTERLEGUNGSBESCHEINIGUNG (Art. 46 Abs. 5 PatV)**

**Das Eidgenössische Institut für Geistiges Eigentum bescheinigt den Eingang  
des unten näher bezeichneten schweizerischen Patentgesuches.**

**Titel:**  
**Organische Verbindungen.**

**Patentbewerber:**  
**Speedel Pharma AG**  
**Margarethenstrasse 75**  
**4102 Binningen**

**Anmeldedatum: 11.01.2000**

**Voraussichtliche Klassen: A61P, C07C**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

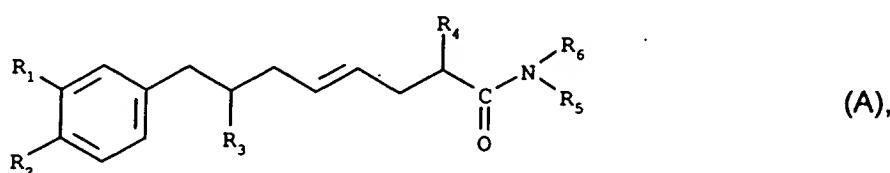
Organischen Verbindungen

Die Erfindung betrifft 2-Alkyl-5-Halogen-pent-4-encarbonsäure sowie dessen Ester und Salze in Form der Racemate und Enantiomeren, und ein Verfahren zur Herstellung dieser Carbonsäuren.

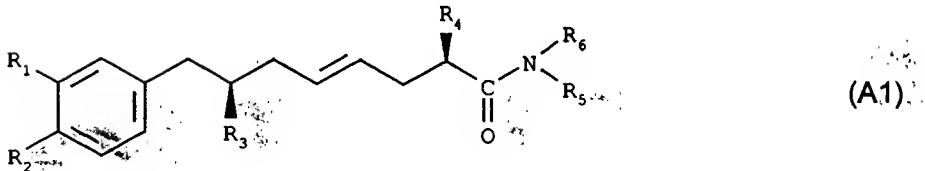
In der EP-A-0 678 503 werden  $\delta$ -Amino- $\gamma$ -hydroxy- $\omega$ -aryl-alkancarbonsäureamide beschrieben, die Renin-hemmende Eigenschaften aufweisen und als antihypertensive Mittel in pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden können. Die beschriebenen Herstellungsverfahren sind hinsichtlich der Anzahl von Verfahrensstufen und Ausbeuten unbefriedigend und nicht für ein industrielles Verfahren geeignet. Nachteilig bei diesen Verfahren ist auch, dass reine Diastereomere in zu geringen Gesamtausbeuten erhältlich sind.

In einem neuen Verfahren geht man von 2,7-Dialkyl-8-aryl-4-octenoylamiden aus, dessen Doppelbindung gleichzeitig in 5-Stellung halogeniert und in 4-Stellung unter Lactonisierung hydroxyliert wird, dann das Halogen mit Azid ersetzt, das Lacton amidiert und darauf das Azid in die Amingruppe überführt wird. Die gewünschten Alkancarbonsäureamide werden beim neuen Verfahren sowohl in hohen Gesamtausbeuten als auch in hoher Reinheit erhalten, und es können gezielt reine Diastereomere hergestellt werden. Die Halolaktonisierung der Verfahrensstufe a), die Azidierung der Verfahrensstufe b) und die Azidreduktion der Verfahrensstufe d) sind von P. Herold im Journal of Organic Chemistry, Vol. 54 (1989), Seiten 1178-1185 beschrieben.

Die 2,7-Dialkyl-8-aryl-4-octenoylamide können zum Beispiel der Formel A entsprechen,



und insbesondere der Formel A1 entsprechen



(A1)

worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Halogenalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyloxy darstellen, R<sub>3</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeutet, R<sub>4</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht, R<sub>5</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy bedeutet, oder R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> zusammen gegebenenfalls mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Phenyl oder Benzyl substituiertes Tetramethylen, Pentamethylen, 3-Oxa-1,5-Pentylen oder -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-C(O)- sind.

Die Verbindungen der Formeln A und A1 sind erhältlich, indem man eine Verbindung der Formel B,



(B)

als Racemat oder Enantiomere, mit einer Verbindung der Formel C, als Racemat oder Enantiomere,



(C),

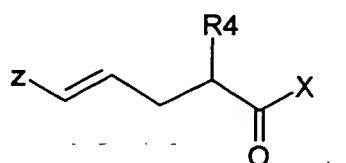
worin R<sub>1</sub> bis R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> und R<sub>6</sub> die zuvor angegebenen Bedeutungen haben, einschliesslich der Bevorzugungen. Y Cl, Br oder I und Z Cl, Br oder I bedeuten, in Gegenwart eines Alkalis oder Erdalkalimetalls umsetzt. Y und Z bedeuten bevorzugt Br und besonders Cl.

Die Verbindungen der Formel C werden zweckmässig aus den den Amiden entsprechenden Carbonsäuren und deren Estern oder Säurehalogeniden hergestellt, die somit wertvolle Zwischenprodukt für die Herstellung der eingangs erwähnten antihypertensiven Mittel dar-

44-100

stellen. Die Bildung von Carbonsäureamiden aus Carbonsäureestern und Aminen in Gegenwart von Trialkylaluminium oder Dialkylaluminiumhalogenid, zum Beispiel mit Trimethylaluminium oder Dimethylaluminiumchlorid, ist von S. M. Weinreb in Org. Synthesis, VI, Seite 49 (1988) beschrieben.

Ein Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der Formel I in Form der Racemate und Enantiomeren,

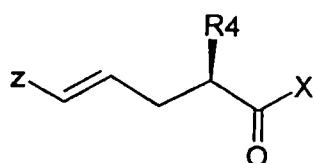


(I),

worin

R<sub>4</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht, Z Chlor, Brom oder Iod bedeutet, und X -OH, Chlorid, Bromid oder Iodid darstellt, oder X mit dem Carbonylrest eine Estergruppe bildet, sowie Salze der Carbonsäuren.

Besonders bevorzugte Enantiomere sind solche der Formel Ia



(Ia).

R<sub>4</sub> steht bevorzugt für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl. Beispiele für Alkyl sind Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl, Pentyl und Hexyl. Ganz besonders bevorzugt stellt R<sub>4</sub> i-Propyl dar.

Z steht besonders bevorzugt für Cl.

In der Estergruppe stellt X bevorzugt einen Rest der Formel R<sub>7</sub>O- dar, wonin R<sub>7</sub> eine gegebenenfalls Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe O und N, enthaltende organische Gruppe mit 1 bis 18, bevorzugt 1 bis 12, und besonders bevorzugt 1 bis 8 C-Atomen bedeutet.

Bei R<sub>7</sub> kann es sich um verzweigtes und vorzugsweise lineares Alkyl handeln, das bevorzugt 1 bis 4 C-Atome enthält. Beispiele sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl und Octyl. Besonders bevorzugt sind Methyl und Ethyl. Das Alkyl kann substituiert sein, zum Beispiel mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, wie Methoxy oder Ethoxy. Beispiele für substituiertes Alkyl sind Methoxyethyl und Ethoxyethyl.

Bei R<sub>7</sub> kann es sich um Cycloalkyl mit 3 bis 8, und bevorzugt 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen handeln. Beispiele sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl. Das Cycloalkyl kann mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy substituiert sein.

Bei R<sub>7</sub> kann es sich um Cycloalkyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl mit 3 bis 8, und bevorzugt 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen handeln, das unsubstituiert oder mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy substituiert ist. Beispiele sind Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Methylcyclohexylmethyl und Cyclohexylethyl.

Bei R<sub>7</sub> kann es sich um C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl handeln, das unsubstituiert oder mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy substituiert ist. Beispiele sind Phenyl, Naphthyl, Methylphenyl, Ethylphenyl und i-Propylphenyl.

Bei R<sub>7</sub> kann es sich um C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>-Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl handeln, das unsubstituiert oder mit C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy substituiert ist. Beispiele sind Benzyl, Methylbenzyl und Phenylethyl.

Unter den Säurehalogeniden der Formel I sind die Chloride und Bromide bevorzugt.

Bei den Salzen der Carbonsäuren kann es sich zum Beispiel um Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, sowie um Ammoniumsalze handeln. Unter den Alkalimetallen und Erdalkalimetallen sind Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium bevorzugt. Unter Ammonium ist das Ammoniumkation, die Kationen primärer, sekundärer und tertiärer Amine und quaternäres Ammonium zu nennen; diese Kationen können 1 bis 20, bevorzugt 1 bis 16 C-Atome enthalten.

44-100

- 5 -

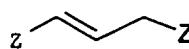
Besonders bevorzugte Verbindungen der Formeln I und Ia sind solche, worin Z Chlor bedeutet, R<sub>4</sub> C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl und besonders bevorzugt i-Propyl darstellt, und X für OH, Cl, Br oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy steht.

Von einer ganz bevorzugten Ausführungsform werden Verbindungen der Formeln I und Ia umfasst, worin Z Chlor bedeutet, R<sub>4</sub> i-Propyl darstellt, und X für OH, Cl, Br, Methoxy oder Ethoxy steht.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formeln I und Ia, worin Z Chlor bedeutet, R<sub>4</sub> i-Propyl darstellt, und X für Cl oder Ethoxy steht.

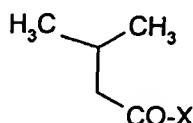
Die Verbindungen der Formel I sind erhältlich, indem man zum Beispiel Isovaleriansäureester mit 1,3-Dihalogenpropen in Gegenwart von starken Aminbasen wie zum Alkalimetallamiden (Li-N(i-Propyl)<sub>2</sub> oder Lithiumhexamethyldisilazan) zu den Estern der Formel I umsetzt, und daraus durch Derivatisierung in an sich bekannter Weise die Carbonsäuren, die Carbonsäurehalogenide und Carbonsäuresalze herstellt. Aus den Racematen können in an sich bekannter Weise durch Racematspaltung die gewünschten Enantiomeren erhalten werden, zum Beispiel mittels Kristallisierungsverfahren von Additionssalzen der Carbonsäuren mit optisch aktiven Basen. Vorteilhafter ist eine Racematspaltung durch Behandlung von Estern der Formel I mit Esterasen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel II,



(II),

worin Z und Z' unabhängig voneinander Chlor, Brom oder Iod, und bevorzugt Chlor oder Brom darstellen, in Gegenwart von starken Aminbasen mit einer Verbindung der Formel III,



(III),

worin X mit dem Carbonylrest eine Estergruppe bildet, und die erhaltenen Carbonsäureester der Formel I gegebenenfalls zu Carbonsäuren, Carbonsäurehalogeniden oder Carbonsäuresalzen derivatisiert.

Bei den starken Aminbasen handelt es sich vorzugsweise um Alkalimetallamide. Die Reaktion wird zweckmäßig in Ethern als Lösungsmittel und unter Kühlung bis etwa Raumtemperatur durchgeführt. Kühlung kann bis etwa -20 °C bedeuten.

Die Verbindungen der Formel Ia können auch durch asymmetrische Synthese erhalten werden.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel IV,



mit einem Carbonsäurehalogenid der Formel  $R_4\text{CH}_2\text{-CO-X}$  umsetzt, worin  $R_4$  die zuvor angegebene Bedeutung hat und X für Chlor, Brom oder Iod steht, die erhaltene Verbindung der Formel V,



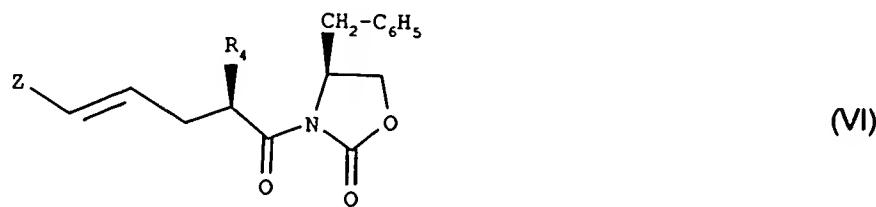
zuerst mit Lithiumhexamethyldisilazid und dann mit einer Verbindung der Formel II umsetzt,



44-00

- 7 -

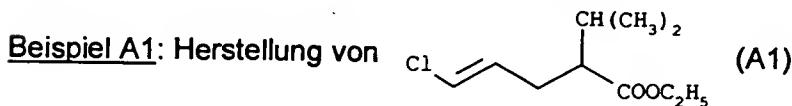
wonin Z und Z' unabhängig voneinander Chlor, Brom oder Iod darstellen, danach die erhaltene Verbindung der Formel VI



mit einer Base hydrolysiert, die Salze oder Carbonsäuren der Formel Ia isoliert, und gegebenenfalls die Carbonsäuren zu Estern oder Halogeniden derivatisiert.

Als Base werden vorzugsweise Alkalimetallbasen, zum Beispiel LiOH, NaOH oder KOH verwendet. Zur Beschleunigung der Hydrolyse können zusätzlich Oxidationsmittel verwendet werden, zum Beispiel Wasserstoffperoxid. Bei den einzelnen Verfahrensstufen handelt es sich um analoge Verfahren, die dem Fachmann geläufig sind und in den nachfolgenden Beispielen näher erläutert sind.

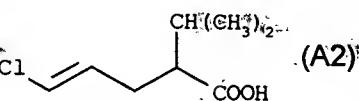
#### A) Herstellung von Verbindungen der Formel I



Eine gerührte Lösung von 24,9 ml Diisopropylamin und 240 ml Tetrahydrofuran wird auf -15 °C gekühlt und während 10 Minuten mit 100 ml 1,6 M n-Butyllithiumlösung (in Hexan) versetzt. Die Lösung wird 30 Minuten bei -15 °C nachgerührt und anschliessend wird während 30 Minuten eine Lösung von 24,1 ml Isovaleriansäureethylester in 80 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Die Mischung wird weitere 5 Minuten bei -15° C gerührt und dann nacheinander mit 19,5 g trans-1,3-Dichlorpropen und 2,4 g Natriumiodid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird noch 16 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt und anschliessend mit 500 ml 10%iger wässriger Ammoniumchloridlösung versetzt. Die Mischung wird mit Diethylether extrahiert (3x) und die organischen Phasen nacheinander mit Wasser (1x), 0,1 M Natriumthiosulfatlösung (1x) und Sole (1x) gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels

Destillation die Titelverbindung B1 als farbloses Oel erhalten (24,8 g, 76 %).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,95 (m, 6H), 1,30 (t, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,20 – 2,40 (m, 3H), 4,20 (m, 2H), 5,80 – 6,10 (m, 2H) ppm.

Beispiel A2: Herstellung von

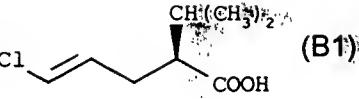


(A2)

Eine Lösung von 150,2 g A1, 500 ml Ethanol und 500 ml 2N Natronlauge wird während 18 Stunden am Rückfluss gerührt. Aus dem Reaktionsgemisch wird das Ethanol abgedampft, die wässrige Lösung mit 1N Salzsäure angesäuert und mit Diethylether (3x) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F / Dichlormethan / Methanol, 20:1) die Titelverbindung A2 als leicht orangefarbenes Oel erhalten (83,7 g, 65%).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,03 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 2,20 – 2,45 (m, 3H), 5,80 – 6,10 (m, 2H) ppm.

B) Herstellung von Verbindungen der Formel I

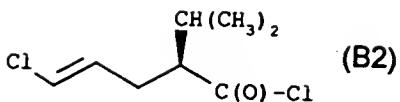
Beispiel B1: Herstellung von



(B1)

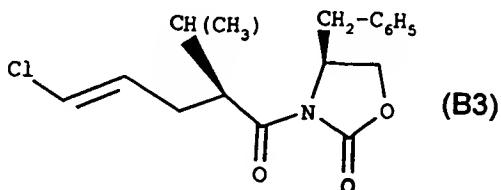
5,0 g A2, 5,0 g Cinchonidin und 1,98 ml Triethylamin werden in 150 ml vorgelegt und während 15 Minuten unter Rückfluss gerührt. Das Oelbad wird entfernt und die klare Lösung mit einem Salz von B1 mit Cinchonidin angeimpft. Man röhrt während 1 Stunde bei Raumtemperatur und anschliessend noch 1 Stunde unter Eiskühlung. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit 2 mal 25 ml eiskaltem Aceton gewaschen und anschliessend im Vakuum bei 50 °C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält 6,16 g (46,3%) des angereicherten Salzes von B1 mit Cinchonidin. Schmelzpunkt 149 °C. Nach zweimaliger Umkristallisation aus Aceton erhält man 4,20 g (31,6%) des angereicherten Salzes von B1 mit Cinchonidin. Schmelzpunkt 155 °C. Das so erhaltene Salz wird zwischen 250 ml Diethylether und 50 ml 1N HCl verteilt. Die wässrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 1,58 g (31,6%) der angereicherten Verbindung B1 als farbloses Oel.

Beispiel B2: Herstellung von



Eine Lösung von 4,54 g B1 in 25 ml Toluol wird bei Raumtemperatur mit 4,42 ml Oxalylchlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend während 1 Minute mit 0,052 ml N,N-Dimethylformamid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird zum Rückfluss erwärmt und 1 Stunde gerührt. Die Reaktionslösung wird eingedampft und der Rückstand destilliert. Man erhält die Titelverbindung B2 als farbloses Öl: (4,43 g, 88 %).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 1,02 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 5,80 - 6,10 (m, 2H) ppm.

Beispiel B3: Herstellung von



Eine Lösung von 290 g 4S-Benzyl-3-(3-methyl-butyryl)-oxazolidin-2-one in 0,58 l Tetrahydrofuran wird auf  $-78^\circ\text{C}$  gekühlt und während 65 Minuten 1,14 l 1 M Lithiumhexamethyldisilazid (in Tetrahydrofuran) zugetropft. Das Gemisch wird noch 1 Stunde bei  $-78^\circ\text{C}$  nachgerührt und anschliessend mit der vorbereiteten Lösung von trans-1-Chloro-3-iodpropen in Tetrahydrofuran versetzt. Man lässt die Temperatur auf 0 °C steigen und röhrt noch weitere 20 Stunden nach. Das Reaktionsgemisch wird mit 500 ml 10%-iger Ammoniumchloridlösung versetzt und mit Diethylether extrahiert (2x 1 l). Die organischen Phasen werden mit Wasser (1x 1 l) gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F / Essigsäureethylester-Essigester/Hexan 5:1) die Titelverbindung B3 als leicht oranges Öl erhalten (582 g, 78 %).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,85 (m, 6H), 2,02 (m, 1H), 2,3 - 2,55 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,80 - 6,10 (m, 2H), 7,15 - 7,40 (m, 5H) ppm.

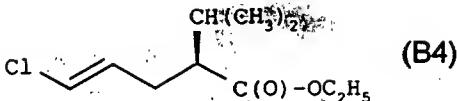
Herstellung von trans- 1-Chlor-3-iod-propen: Eine Lösung von 184,7 g trans-1,3-Dichlorpropen in 0,58 l Tetrahydrofuran wird mit 266,1 g Natriumiodid versetzt und unter Lichtaus-

schluss während 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird klarfiltriert und das Filtrat direkt eingesetzt.

Beispiel B4: Herstellung von B1

Zu einer bei 0° C gerührten Lösung von 155 g B3, 1,3 l Tetrahydrofuran und 0,44 l Wasser werden während 15 Minuten 315 ml 30%-ige Wasserstoffperoxidlösung zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird mit 22,1 g Lithiumhydroxid versetzt, anschliessend das Kühlbad entfernt und dann 5 Stunden bei 0 – 20° C nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird wiederum auf 0° C gekühlt und während 30 Minuten eine Lösung von 350 g Natriumsulfit in 1,4 l Wasser zugetropft. Durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wird auf pH 9,8 gestellt. Das Reaktionsgemisch wird klarfiltriert und aus dem Filtrat das Tetrahydrofuran abgedampft. Die erhaltene wässrige Lösung wird mit Methylenechlorid (3x 3 l) gewaschen. Die Wasserphase wird mit wässriger Salzsäure auf pH 3,0 gestellt und dann mit Methylenechlorid (3x 2 l) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Destillation die Verbindung B1 als farbloses Öl erhalten (142 g; 87 %).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): δ = 1,02 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 2,25 – 2,45 (m, 2H), 5,85 – 6,10 (m, 2H) ppm.

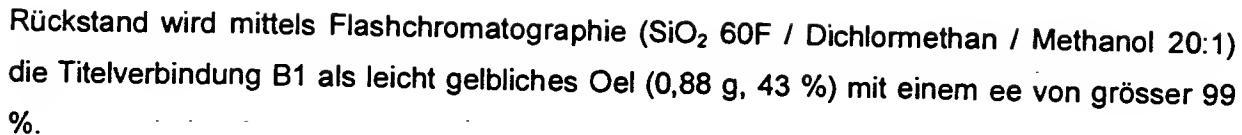
Beispiel B5: Herstellung von



75 ml Phosphatpuffer (pH 7,0) werden mit einer Lösung von 2,05 g A1 in 10 ml Isopropanol versetzt. In Gegenwart von 0,3 ml Schweinelebersterase (Boehringer 104698) wird bis zum Verbrauch von 55 ml 0,1 N NaOH geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird mit zweimal 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit dreimal 50 ml wässriger  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ -Lösung und einmal mit 50 ml Sole gewaschen, mit  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet, eingeengt und im Vakuum getrocknet. Man erhält die Titelverbindung B4 als leicht gelbliches Öl (0,82 g; 39 %) mit einem  $\nu_{\text{max}}$  von 99 %.

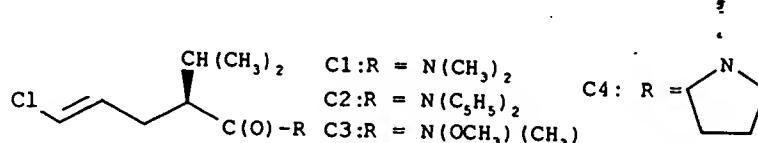
Beispiel B6: Herstellung von (B1)

Eine Lösung von 150,2 g B5, 500 ml Ethanol und 500 ml 2N Natronlauge wird während 18 Stunden am Rückfluss gerührt. Aus dem Reaktionsgemisch wird das Ethanol abgedampft, die wässrige Lösung mit 1N Salzsäure angesäuert und mit Diethylether (3x) extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Aus dem

Rückstand wird mittels Flashchromatographie ( $\text{SiO}_2$  60F / Dichlormethan / Methanol 20:1) die Titelverbindung B1 als leicht gelbliches Öl (0,88 g, 43 %) mit einem ee von grösser 99 %.  


### C) Anwendungsbeispiele

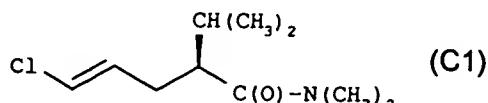
Beispiel C1: Herstellung von



Eine Lösung von 1,53 g Dimethylamin, 3,66 ml Pyridin und 25 ml Dichlormethan wird auf 0 °C gekühlt und anschliessend 4,42 g B2 in 25 ml Dichlormethan bei 0 bis -10° C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird noch 2 Stunden bei 0 °C weitergerührt und anschliessend am Rotavapor eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Diethylether (2x) und 2N Salzsäure (3x), gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung (1x) und gesättigter Kochsalzlösung verteilt: Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird destilliert und die Titelverbindung C1 als farbloses Öl erhalten: (4,13 g, 89 %).  $[\alpha]^{25}_D - 7,3$  (c 1, Chloroform).  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 0,90 (d, 3H), 0,95 (d, 3H), 1,92 (m, 1H), 2,20 – 2,30 (m, 1H), 2,35 – 2,50 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 5,80 – 6,10 (m, 2H) ppm.

Analog Beispiel C1 werden aus dem Säurechlorid B2 und den entsprechenden Aminen, die Derivate C2, C3 und C4 hergestellt.

Beispiel C2: Herstellung von



Eine Mischung von 5 ml Trimethylaluminium (2M in Toluol) und 5 ml Toluol wird bei -15° C langsam mit einer Lösung aus 0,435 g Dimethylamin und 5 ml Toluol versetzt. Man lässt die Temperatur während 1 Stunde auf Raumtemperatur steigen und versetzt mit einer Lösung von 1,79 g B4 in 5 ml Toluol. Das Reaktionsgemisch wird noch 22 Stunden bei 80° C nachgerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gekühlt und langsam mit 20 ml

0,5 N Salzsäure versetzt (exotherme Reaktion). Das Gemisch wird 3 x mit 30 ml Toluol extrahiert und die organischen Phasen nacheinander mit 2 x 30 ml Wasser und 30 ml gesättigter wässriger Natriumhydrogensulfatlösung gewaschen. Die vereingteten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotavapor eingedampft. Aus dem Rückstand wird mittels Flashchromatographie (SiO<sub>2</sub> 60E// Essigsäureethylester// Hexan 1:2) die Titelverbindung C1 als farbloses Öl erhalten (1,50 g; 84%).

44.100

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I in Form der Racemate und Enantiomeren,



worin

$R_4$  für  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl steht,  $Z$  Chlor, Brom oder Iod bedeutet, und  $X$  -OH, Chlorid, Bromid oder Iodid darstellt, oder  $X$  mit dem Carbonylrest eine Estergruppe bildet, sowie Salze der Carbonsäuren.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie der Formel Ia entsprechen



worin  $R_4$ ,  $Z$  und  $X$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

3. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_4$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht.

4. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_4$  Methyl, Ethyl, n- und i-Propyl, n-, i- und t-Butyl steht.

5. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_4$  i-Propyl darstellt.

6. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass Z für Cl steht.

7. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass X einen Rest der Formel  $R_7O$  darstellt, worin  $R_7$  einer gegebenenfalls Heteroatome ausgewählte aus der Gruppe O und N enthaltende organische Gruppe mit 1 bis 18 C-Atomen bedeutet.

8. Verbindungen gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_7C_1-C_4$ -Alkyl darstellt

9. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass X für Chlorid oder Bromid steht.

10. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Salzen der Carbonsäuren um Alkalimetallsalze oder Erdalkalimetallsalze, sowie um Ammoniumsalze handelt.

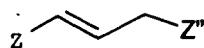
11. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass Z Chlor bedeutet,  $R_4C_1-C_4$ -Alkyl darstellt, und X für OH, Cl, Br oder  $C_1-C_4$ -Alkoxy steht.

12. Verbindungen gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_4$  i-Propyl bedeutet.

13. Verbindungen gemäss den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass Z Chlor bedeutet,  $R_4$  i-Propyl darstellt, und X für OH, Cl, Br, Methoxy oder Ethoxy steht.

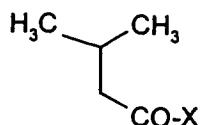
14. Verbindungen gemäss Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass Z Chlor bedeutet,  $R_4$  i-Propyl darstellt, und X für Cl oder steht.

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



(II),

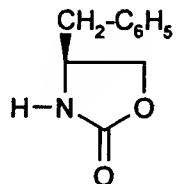
worin Z und Z" unabhängig voneinander Chlor, Brom oder Iod, und bevorzugt Chlor oder Brom darstellen, in Gegenwart einer starken Base mit einer Verbindung der Formel III,



(III),

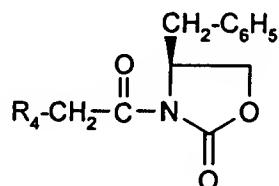
worin X mit dem Carbonylrest eine Estergruppe bildet, und die erhaltenen Carbonsäureester der Formel I gegebenenfalls zu Carbonsäuren, Carbonsäurehalogeniden oder Carbonsäuresalzen derivatisiert.

16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel IV,



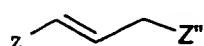
(IV),

mit einem Carbonsäurehalogenid der Formel  $\text{R}_4\text{CH}_2\text{-CO-X}$  umsetzt, worin  $\text{R}_4$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat und X für Chlor, Brom oder Iod steht, die erhaltene Verbindung der Formel V,



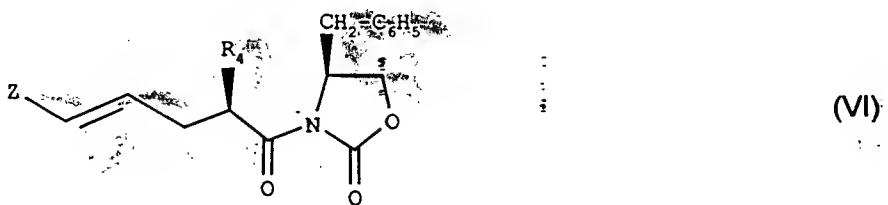
(V),

zuerst mit Lithiumhexamethyldisilazid und dann mit einer Verbindung der Formel II umsetzt,



(II),

worin Z und Z' unabhängig voneinander Chlor, Brom oder Iod darstellen; danach die erhaltene Verbindung der Formel VI



mit einer Base hydrolysiert, die Salze oder Carbonsäuren der Formel Ia isoliert, und gegebenenfalls die Carbonsäuren zu Estern oder Halogeniden derivatisiert.

Zusammenfassung

1. Verbindungen der Formel I in Form der Racemate und Enantiomeren,



bevorzugt Verbindungen der Formel Ia



woin

R<sub>4</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl steht, Z Chlor, Brom oder Iod bedeutet, und X -OH, Chlorid, Bromid oder Iodid darstellt, oder X mit dem Carbonylrest eine Estergruppe bildet, sowie Salze der Carbonsäuren.

Die Verbindungen sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von δ-Amino-γ-hydroxy-ω-aryl-alkancarbonsäureamiden, die Renin-hemmende Eigenschaften aufweisen und als antihypertensive Mittel in pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden können.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**